



TITLE:

前立腺症による排尿困難に対する α -遮断剤(塩酸ブナゾシン)の臨床効果: 二重盲検比較試験による検討

AUTHOR(S):

熊本, 悦明; 横山, 英二; 塚本, 泰司; 土田, 正義; 西沢, 理; 小柴, 健; 石橋, 晃; ... 岡田, 謙一郎; 熊沢, 浄一; 北田, 真一郎

CITATION:

熊本, 悦明 ...[et al]. 前立腺症による排尿困難に対する α -遮断剤(塩酸ブナゾシン)の臨床効果: 二重盲検比較試験による検討. 泌尿器科紀要 1987, 33(10): 1681-1702

ISSUE DATE:

1987-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119296>

RIGHT:

前立腺症による排尿困難に対する α -遮断剤 (塩酸ブナゾシン) の臨床効果

— 二重盲検比較試験による検討 —

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)

熊本 悦明・横山 英二・塚本 泰司

秋田大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 土田正義教授)

土田 正義・西沢 理

北里大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柴 健教授)

小柴 健・石橋 晃

信州大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小川秋実教授)

小川 秋実・富田 康敬

浜松医科大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 阿曾佳郎教授)

阿曾 佳郎*・田島 惇

名古屋大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 三矢英輔教授)

三矢 英輔・瀧田 徹

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉田 修・岡田 謙一郎

九州大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 熊沢浄一教授)

熊沢 浄一・北田 真一郎

A DOUBLE-BLIND TRIAL ON THE EFFECT OF ALPHA-
ADRENERGIC BLOCKER (BUNAZOSIN HYDROCHLORIDE)
FOR THE SYMPTOMATIC TREATMENT OF PROSTATISM

Yoshiaki KUMAMOTO, Eiji YOKOYAMA and Taiji TSUKAMOTO

*From the Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director: Prof. Y. Kumamoto)*

Seigi TSUCHIDA and Osamu NISHIZAWA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Akita University
(Director: Prof. S. Tsuchida)*

Ken KOSHIBA and Akira ISHIBASHI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kitasato University
(Director: Prof. K. Koshiba)*

Akimi OGAWA and Yasutaka TOMITA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. A. Ogawa)*

Yoshio Aso and Atsushi TAJIMA

*From the Department of Urology, Hamamatsu Medical College
(Director: Prof. Y. Aso)*

Hideo MITSUYA and Toru TAKITA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Nagoya University
(Director: Prof. H. Mitsuya)*

Osamu YOSHIDA and Kenichiro OKADA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida)*

Joichi KUMAZAWA and Shinichiro KITADA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kyushu University**(Director: Prof. J. Kumazawa)*

A double-blind placebo-controlled study of bunazosin for the treatment of symptomatic prostatism is reported, incorporating urologic departments of 25 hospitals. Four different doses of bunazosin hydrochloride was administered orally to 174 patients having benign prostatic hyperplasia and 31 with bladder neck contracture for a period of four weeks; high dose group (45 patients, 3 mg/day for the first week followed by 4.5 mg/day for the next three weeks), middle dose group (45 patients, from 1.5 mg/day for the first week to 3.0 mg/day for the next three), low dose group (39 patients, 0.15 mg/day for the first to 1.5 mg/day for the next three) and a control group (40 patients, 0.125 mg/day for the entire four weeks). Subjective symptoms (urinary frequency, retarded urination, prolonged urination, condition of urinary stream and abdominal pressure at voiding) and objective signs (residual ratio, maximum and mean flow rate, voiding time) were observed and analyzed statistically. No bias in the background features was confirmed between any of the four groups.

The subjective improvement rates evaluated by the attending doctors demonstrated a significant dose-dependent efficacy of bunazosin by H-test ($p < 0.01$), although the objective improvement rates revealed no significant difference between any of the four groups. The global improvement rate evaluated by the same means demonstrated that the middle dose group was significantly superior to the control group ($p < 0.05$ by U-test).

According to each subjective symptom evaluated by the criteria of the drug efficacy, a dose-dependent significant ($p < 0.01$) was noticed between the four groups in the improvement of the voiding condition. Although there was no significant difference by use of the H-test, the middle dose group had a significant superiority to the control group in the improvement rate of retarded voiding by use of the U-test ($p < 0.05$). Only in the symptomatic cases of prolonged voiding, were dose-dependent significant differences observed between all four groups by use of the H-test ($p < 0.05$). On the other hand, there was no significant difference between the four groups in the subjective or global improvement rates.

Judging from the real data and the graded classification of objective signs, the high and middle dose groups were significantly superior to the control in terms of voiding time, and the high and low dose groups were the same as the control for residual urine ratio. The maximum and mean flow rate in the high, middle and low dose groups were significantly superior to those of the control group evaluated by the improvement of the mean index of urinary flow rate, although no differences were found between the four groups in their real flow rate.

Side effects were observed in 32 of all the subjects (15.6%) and 15 patients from the high dose group (47%). Dizziness, faintness, palpitation, and nasal obstruction were the dominant side effects.

On the basis of these findings, bunazosin hydrochloride seems to be a useful agent for the relief of symptoms in prostatism. The gradual increase with administration of up to 3 mg/day is recommended to reduce or extinguish any possible side effects.

Key words: Prostatism, Bunazosin, Double-blind study

緒 言

前立腺肥大症および膀胱頸部硬化症の根本的治療法は外科的手術療法であり、最近では経尿道的前立腺切除術が一般化している。しかし手術の適応がなかったり手術を忌避する症例に対して、あるいは手術前の一時的対症療法として薬物療法もよく用いられている。かつては漢方薬などによる対症療法が行なわれていたが、最近では腺腫そのものの縮小を目的とした

antiandrogen 剤が開発され広く使われるようになってきた。

一方、前立腺や後部尿道に α 交感神経受容体が存在し、前立腺部尿道抵抗が α -遮断剤で低下し α -刺激剤で増強することが証明され、その知見にもとづき prostatism による排尿困難に対し各種 α -遮断剤の有効性が示唆されるようになった^{1,2)}。しかし、それらの有効性を厳密な二重盲検試験により検討した研究はあまり行なわれていない。

そこでわれわれは、最近、開発された α -遮断剤である塩酸 bunazosin (デタントール®, エーザイ 製)

*現: 東京大学医学部泌尿器科学教室

一般名：塩酸ブナゾシン (bunazosin hydrochloride)

化学名：4-amino-2-(4-butyrylhexahydro-1H-1, 4-diazepin-1-yl)-6, 7-dimethoxyquinazoline hydrochloride

構造式：COc1c(N)nc2nc(N3CCN(CC3)C(=O)CCCC)nc2c1OC HCl

Fig. 1. 塩酸ブナゾシンの構造式

を用いて prostatism による排尿困難に対する臨床的効果を多施設、二重盲検法により詳細に検討したので報告する。塩酸 bunazosin の化学構造式は Fig. 1 のごとくであり、降圧剤としてその有用性・安全性はすでに十分検討され、臨床的にも高く評価されている薬剤である³⁾。

試験方法

1. 研究施設およびコントローラー

本研究は Table 1 に示す25施設の共同研究として行なわれた。コントローラーは東京警察病院産婦人科山本皓一郎が担当し、薬剤の無作為割付け、薬剤識別不能性の確認、キーコードの保管、ケースカード記入事項の確認、脱落除外例の判定についての公平性の保証を行なった。

2. 比較方法

本剤の臨床的な有用性ととも用量依存性も検討するため、異なる4段階の投与量の薬剤を無作為に割付けした4群において二重盲検比較試験を行なった。

3. 試験薬剤の投与方法と観察方法

エーザイ(株)より提供された塩酸 bunazosin (Ea-0643)錠を使用した。1錠中の塩酸 bunazosin 含有量は1.5 mg, 1 mg, 0.5 mg, 0.05 mg の4種類とし、すべての外観同一の白色糖衣錠を作成した。各施設ごとに対象症例に対して無作為に割付けた薬剤を投与した。薬剤は各症例に1週間分ずつ計4回、4週間投与(毎食後1日3回)とした。

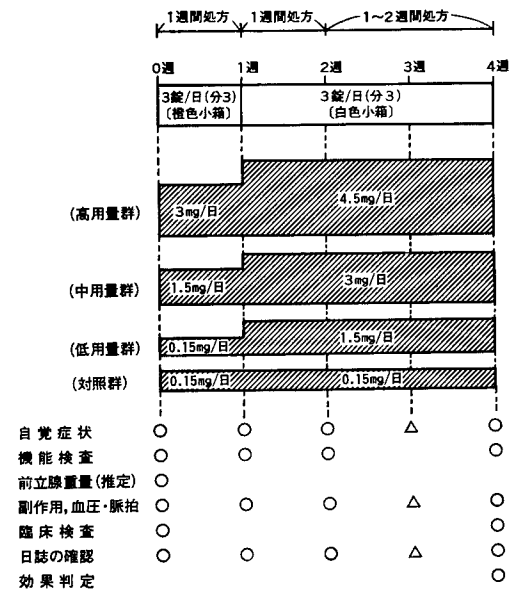
4群の1日投与量は Fig. 2 に示したごとく、4.5 mg (高用量群)、3 mg (中用量群)、1.5 mg (低用量群)、0.15 mg (対照群)である。今回の試験では対照として0.15 mg/日群をおいた。厳密な意味では placebo がコントロールとして望ましいが、倫理的な面を考慮して薬効の期待できない量を含有した製剤を placebo の代わりとした。初めから高用量を投与すると副作用発現を強めるという降圧剤としての治療での経験から、投与第1週は Fig. 2 のごとくそれぞれの投与量を1段階ずつ下げた量で始め、その後所定投与量を3週間投与した。観察項目は Fig. 2 に示すも

Table 1. 研究施設および研究担当者

実施施設	責任者	治験担当医
札幌医科大学	熊本 悦明*	塚本 泰司**, 酒井 茂, 青木 正治
北見赤十字病院		横山 英二**
旭川赤十字病院		青山 龍生, 三宅 正文
砂川市立病院		高塚 慶次
秋田大学	土田 正義	西澤 理**
市立秋田総合病院		松尾 重樹
仙北総合病院		佐藤 貞幹, 鈴木 隆志
秋田労災病院		西本 正, 市川 晋一
岩手県立胆沢病院		石川 清
北里大学	小柴 健	石橋 晃**, 久保 星一
信州大学	小川 秋實	富田 康敬**
浜松医科大学	阿曾 佳郎	田島 惇, 鈴木 和雄**
社会保険浜松病院		牛山 知己
市立磐田病院		神林 知幸, 三橋 孝
榎原総合病院		畑 昌宏, 塚田 陸
名古屋大学	三矢 英輔	瀬田 徹**
名古屋第二赤十字病院		小幡 浩司, 安藤 正
中部労災病院		小林 峰生, 小谷 俊一
京都大学	吉田 修	岡田 謙一郎**
公立豊岡病院		荒井 陽一
倉敷中央病院		町田 修三, 寺井 肇人
九州大学	熊澤 淳一	北田 真一郎**
三信会 原病院		原 三信, 山口 秋人, 藤澤 保仁
九州厚生年金病院		尾本 徹男
宮崎県立宮崎病院		妻田 國廣, 山下 博志, 木宮 公一

*代表世話人

**効果判定委員 (いずれも泌尿器科)



(△: 可能なかぎり実施)

Fig. 2. 観察方法

Table 2. 自覚症状(排尿障害) 配点表

排 尿 障 害 (問 診)	A. 排尿回数	昼/夜(就寝～起床)
	B. 排尿開始までの時間(遷延性)	5. 尿閉でまったく出ない 4. 非常に時間がかかる 3. かなり時間がかかる 2. やや時間がかかる 1. すぐに出る
	C. 排尿開始後終了までの時間(再延性)	5. 尿閉でまったく出ない 4. 非常に時間がかかる 3. かなり時間がかかる 2. やや時間がかかる 1. 若い時とかわらない
	D. 尿線の状態	5. 尿閉でまったく出ない 4. 尿線をなすすばたポタポタと出る 3. 一応尿線をなすが弧を描かない 2. 尿線が充分弧を描かない 1. 力強く弧を描いて出る
	E. 排尿時の力の入れ具合(腹圧排尿)	5. 尿閉でまったく出ない 4. 常にひどくいきまないと出ない 3. 相当いきまないと出にくい時がある 2. 時々意識していきむことがある 1. いきみを意識しない

薬効評価判定基準では、排尿回数の配点は投与前後の変化率であらわす

2点	40%以上の減少
1点	20%以上の減少
0点	±20%未満の変動
-1点	20%以上の増加
-2点	40%以上の増加

のを本剤投与前、1週、2週、4週目に検討した。

自覚症状として排尿回数、遷延性排尿困難、再延性排尿困難、尿線の状態、腹圧排尿の5項目を問診し、5段階の点数で評価した(Table 2)。

他覚所見として残尿量検査、尿流量測定、膀胱内圧検査、尿道内圧プロフィールを観察した。

4. 効果判定

4-1 主治医による効果判定

主治医は自覚症状および他覚所見、さらに総合的な全般改善度につきそれぞれの判定を行なった。自覚症状は前述5項目についての問診結果から判断され、他覚所見は諸機能検査により総合的に判定された。

さらに副作用・臨床検査値をもとに安全度判定が評価され、最終的にすべての臨床総合所見を考慮して有用度判定も行なった。

判定日は4週間投与後を原則としたが4週未満投与例はその最終日に効果を判定した。

4-2 薬効評価判定基準による効果判定

判定委員会においては Table 3 に示す薬効評価判定基準を作成し、これにもとづいて自覚症状、他覚所見、およびそれらを総合した総合判定(全般改善度)

の13種類を判定した。

自覚症状に対する薬効評価判定基準は Table 2 に示した。すなわち排尿回数は、その変化率で評価し40%以上の減少は2点、 $20\leq<40\%$ は1点、 $-20\leq<20\%$ は0点、 $-40\leq<-20\%$ は-1点、40%以上の増加は-2点とし、他の排尿障害に関する4項目(遷延性排尿困難、再延性排尿困難、尿線の状態、腹圧排尿)は投与前後の点数の差をもって改善点数とした。

他覚所見は排尿時間、最大尿流量、平均尿流量、残尿率の4項目について投与前後の変化量または変化率を算出し Table 3 下段に示すように7段階に grading した。なお対象とした症例では、自・他覚所見が正常のものから重症まで広く分布している。薬剤効果を検討する場合、投与前値が異常値の症例のみで行なう方が妥当と考えられるので、投与前の自・他覚所見がそれぞれ正常か否かで層別し、自覚症状については投与前異常例(問診評価2以上)、他覚所見については各項目で abnormal range に入ると考えられる症例での薬剤効果を検討することとした。

判定は原則として4週間投与された症例に対してのみ投与終了後の成績により行なったが、1週間以内のずれは許容した。判定は「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」に分けた。

4-3 実測値比較による他覚所見効果判定

他覚所見の実測値は連続的数値なので、薬効を段階的に評価する前項の評価基準が必ずしも妥当か否かの議論もある。したがって、それとは別に各項目の実測値の比較検討もあわせて行なった。

なお、最大および平均尿流量については、検査時の尿量により成績に偏りを生ずるため、尿量補正の意味で後述する吉田・岡田の提唱している指数を算定し、それらを用いての比較検討も行なった。

5. 解析方法

本試験の解析は、背景因子の比較には χ^2 検定、Kruskal-Wallis の H 検定、Mann-Whitney の U 検定を、4群間の効果判定の比較には H 検定を、またそれぞれの2群間の比較には U 検定を、実測値の比較には t 検定を用いた。

対象およびその分析

1984年11月から1985年9月までに先に述べた医療機関で前立腺肥大症または膀胱頸部硬化症と診断された者を対象とした。年齢は原則として50歳以上80歳未満とし、ホルモン性および非ホルモン性前立腺肥大症治療薬の投与を受けていないものとした。排尿に影響を

Table 3. 自，他覚所見に対する薬効評価基準

	自覚症状判定基準 5項目の改善 点数の合計(1)	他覚所見判定基準 4項目の改善 点数の合計(2)	総合判定基準 自覚症状5項目，他覚所見 4項目の改善点数の合計
著明改善	8点以上	8点以上	13点以上
改善	5～7点	5～7点	8～12点
やや改善	2～4点	2～4点	3～7点
不変	-1～+1点	-1～+1点	-2～+2点
悪化	-2点以下	-2点以下	-3点以下

(1) (A)排尿回数，(B)遷延性排尿 (C)再延性排尿 (D)尿線の状態 (E)腹圧排尿の5項目

(2) 残尿率，最大尿流率，平均尿流率，排尿時間の4項目

(1) (2)いずれも欠落項目のある症例は判定の対象から除外する

残尿率，最大尿流率，平均尿流率および排尿時間の判定基準

残尿率 (△%)	最大尿流率 (△%)	平均尿流率 (△%)	排尿時間 (△%)	改善 点数
25≤	改善 減少 ≤-100	改善 増加 ≤-100	100≤	改善 短縮 3
15≤～<25	-100<～≤-60	-100<～≤-60	60≤～<100	2
5≤～<15	-60<～≤-20	-60<～≤-20	20≤～<60	1
-5<～<5	不変 -20<～<20	不変 -20<～<20	-20<～<20	不変 0
-15<～≤-5	悪化 増加 20≤～<60	悪化 減少 20≤～<60	-60<～≤-20	悪化 延長 -1
-25<～≤-15	60≤～<100	60≤～<100	-100<～≤-60	-2
≤-25	100≤	100≤	≤-100	-3

残尿率(△) = 投与前 - 投与後

最大尿流率，平均尿流率，排尿時間(△%) = $\frac{\text{投与前} - \text{投与後}}{\text{投与前}} \times 100(\%)$

与える他疾患を合併したり，薬剤を投与されている者あるいは高度の尿路感染症は除外した．また虚血性心疾患，脳血管障害，低血圧症などの症例も除外した．

最終的に前立腺肥大症170例，膀胱頸部硬化症32例の計202例について本剤の有効性検討が可能であった．4週間投与完了例は高用量群42例，中用量群42例，低用量群39例，対照群43例であった．Table 4に示す項目について患者の背景因子を検討したが4群間で有意の偏りは認められなかった．また，排尿回数を除いた自・他覚所見の各観察項目の重症度分布においても各群間に偏りは認められなかった．

なお本剤の投与に先立ち患者の同意を得ることとした．

本試験を開始した202例中なんらかの理由で4週未満で投与を中止した例は33例(17.6%)であった．その内訳は副作用のため13例(対照群3例が含まれる)，症状改善によって患者自身が投与を中止したもの3例，偶発症による投与中止2例，来院しなくなったものの11例，また内服規定違反1例であった．さらに同一

割り付け薬剤の重複投与2例を医師が治療期間途中で気づき，投与が中止された．

成 績

1. 主治医判定による改善度の検討

1-1 自覚症状の改善度

Fig. 3 上段に示すごとく主治医判定による自覚症状(排尿障害)での「改善」以上の改善率は高用量率35.3%，中容量群33.3%，低用量群25.5%，対象群5.8%であり，「やや改善」以上の改善率はそれぞれ66.7%，76.4%，58.8%，46.2%であった．高用量群ほど高い改善率を示し用量依存性の効果が認められた．H検定では有意差($p<0.01$)が認められ，また各用量群間の比較(U検定)でも，対照群と比較して各薬剤使用群では有意の改善を示した．

1-2 他覚所見の改善度

Fig. 3 中段に主治医判定による他覚所見(機能検査)の改善度を示した．「改善」以上の改善率は高，中，低用量群，対照群の順に27.5%，25.5%，21.6

Table 4-1. 患者背景因子 (一般所見)

		高 (n=51)	中 (n=51)	低 (n=51)	対 照 (n=52)	計	χ^2 検定
診 断 名	前立腺肥大症	45(88.2)	45(88.2)	42(82.4)	42(80.8)	174	N.S
	膀胱頸部硬化症	6(11.8)	6(11.8)	9(17.6)	10(19.2)	31	
年 齢	50歳未満	1(2.0)	0(0.0)	1(2.0)	1(1.9)	3	N.S
	50～59歳	5(9.8)	14(27.5)	9(17.6)	9(17.3)	37	
	60～69歳	25(49.0)	18(35.3)	26(51.0)	19(36.5)	88	
	70～79歳	15(29.4)	19(37.3)	13(25.5)	20(38.5)	67	
	80歳以上	5(9.8)	0(0.0)	2(3.9)	3(5.8)	10	
前立腺の 大きさ	正 常	2(3.9)	5(9.8)	7(13.7)	6(11.5)	20	N.S
	軽 度 肥 大	26(51.0)	16(31.4)	23(45.1)	24(46.2)	89	
	中 等 度 肥 大	17(33.3)	24(47.1)	13(25.5)	16(30.8)	70	
	著 明 肥 大	5(9.8)	6(11.8)	6(11.8)	5(9.6)	22	
罹 病 期 間	不 明	1(2.0)	0(0.0)	2(3.9)	1(1.9)	4	N.S
	1 年 未 満	27(52.9)	24(47.1)	23(45.1)	24(46.2)	98	
併 用 薬	1 年 以 上	24(47.1)	27(52.9)	28(54.9)	28(53.8)	107	N.S
	な し	44(86.3)	42(82.4)	45(88.2)	45(86.5)	176	
尿 路 感 染	あ り	7(13.7)	9(17.6)	6(11.8)	5(9.6)	27	N.S
	不 明	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.8)	2	
治 療 歴	な し	37(72.5)	33(64.7)	27(52.9)	35(67.3)	132	N.S
	あ り	1(2.0)	9(17.6)	8(15.7)	6(11.5)	24	
薬 剤 に よ る 治 療 歴	不 明	13(25.5)	9(17.6)	16(31.4)	11(21.2)	49	N.S
	な し	34(66.7)	35(68.6)	39(76.5)	41(78.8)	149	
薬 剤 に よ る 治 療 歴	あ り	17(33.3)	16(31.4)	12(23.5)	11(21.2)	56	N.S
	な し	29(56.9)	25(49.0)	30(58.8)	31(59.6)	115	
薬 剤 に よ る 治 療 歴	あ り	22(43.1)	26(51.0)	21(41.2)	21(40.4)	90	N.S
	な し	29(56.9)	25(49.0)	30(58.8)	31(59.6)	115	

(%)

Table 4-2. 患者背景因子 (自覚症状)

		高 (n=51)	中 (n=51)	低 (n=51)	対照 (n=52)	H検定, U検定
排 尿 回 数	<5	3(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	H検定 P<0.01
	5≤	29(56.9)	28(54.9)	15(29.4)	20(38.5)	
	10≤	13(25.5)	15(29.4)	24(47.1)	22(42.3)	U検定 高: 低 P<0.01 高: 対照 P<0.01 中: 低 P<0.05 中: 対照 P<0.1
	15≤	2(3.9)	2(3.9)	5(9.8)	2(3.8)	
	20≤	1(2.0)	2(3.9)	0(0.0)	3(5.8)	
	25≤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	30≤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	
	不 明	3(5.9)	4(7.8)	7(13.7)	4(7.7)	
遅 延 性 排 尿 困 難	1	13(25.5)	15(29.4)	13(25.5)	13(25.0)	N.S.
	2	27(52.9)	22(43.1)	26(51.0)	24(46.2)	
	3	6(11.8)	11(21.6)	10(19.6)	10(19.2)	
	4	5(9.8)	2(3.9)	1(2.0)	3(5.8)	
	5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	
	不 明	0(0.0)	1(2.0)	1(2.0)	1(1.9)	
高 速 性 排 尿 困 難	1	6(11.8)	3(5.9)	2(3.9)	2(3.8)	N.S.
	2	27(52.9)	29(56.9)	30(58.8)	29(55.8)	
	3	18(35.3)	14(27.5)	15(29.4)	15(28.8)	
	4	0(0.0)	4(7.8)	2(3.9)	4(7.7)	
	5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	
	不 明	0(0.0)	1(2.0)	2(3.9)	1(1.9)	
尿 線 の 状 態	1	7(13.7)	2(3.9)	2(3.9)	1(1.9)	N.S.
	2	17(33.3)	24(47.1)	24(47.1)	29(55.8)	
	3	26(51.0)	21(41.2)	24(47.1)	18(34.6)	
	4	1(2.0)	3(5.9)	0(0.0)	2(3.8)	
	5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	
	不 明	0(0.0)	1(2.0)	1(2.0)	1(1.9)	
腹 圧 排 尿	1	13(25.5)	17(33.3)	22(43.1)	18(34.6)	H検定 N.S. U検定 高: 低 P<0.1
	2	27(52.9)	23(45.1)	21(41.2)	19(36.5)	
	3	10(19.6)	9(17.6)	7(13.7)	10(19.2)	
	4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.8)	
	5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	
	不 明	1(2.0)	2(3.9)	1(2.0)	1(1.9)	

Table 4-3. 患者背景因子（他覚所見）

		高 (n=51)	中 (n=51)	低 (n=51)	対照 (n=52)	H検定, U検定
残尿率 (%)	< 5	12 (23.5)	11 (21.6)	8 (15.7)	10 (19.2)	N.S.
	5 ≤ <10	8 (15.7)	12 (23.5)	5 (9.8)	7 (13.5)	
	10 ≤ <15	11 (21.6)	1 (2.0)	12 (23.5)	7 (13.5)	
	15 ≤ <20	5 (9.8)	3 (5.9)	3 (5.9)	5 (9.6)	
	20 ≤ <25	0 (0.0)	5 (9.8)	7 (13.7)	1 (1.9)	
	25 ≤ <30	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	3 (5.8)	
	30 ≤ <35	2 (3.9)	5 (9.8)	2 (3.9)	2 (3.8)	
	35 ≤ <40	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	
	40 ≤ 不明	6 (11.8)	10 (19.6)	7 (13.7)	12 (23.1)	
最大尿流率 (ml/sec)	< 2.5	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	N.S.
	2.5 ≤ <5	2 (3.9)	5 (9.8)	2 (3.9)	7 (13.5)	
	5 ≤ <7.5	12 (23.5)	10 (19.6)	12 (23.5)	11 (21.2)	
	7.5 ≤ <10	3 (5.9)	7 (13.7)	15 (29.4)	11 (21.2)	
	10 ≤ <12.5	12 (23.5)	12 (23.5)	5 (9.8)	5 (9.6)	
	12.5 ≤ <15	5 (9.8)	4 (7.8)	6 (11.8)	2 (3.8)	
	15 ≤ <17.5	5 (9.8)	4 (7.8)	4 (7.8)	2 (3.8)	
	17.5 ≤ <20	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (7.7)	
	20 ≤ 不明	2 (3.9)	3 (5.9)	1 (2.0)	3 (5.8)	
最大尿流率指数	< 0.3	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	N.S.
	0.3 ≤ <0.6	15 (29.4)	17 (33.3)	15 (29.4)	15 (28.8)	
	0.6 ≤ <0.9	19 (37.3)	14 (27.5)	21 (41.2)	11 (21.2)	
	0.9 ≤ <1.2	5 (9.8)	9 (17.6)	7 (13.7)	11 (21.2)	
	1.2 ≤ <1.5	2 (3.9)	3 (5.9)	2 (3.9)	5 (9.6)	
	1.5 ≤ <1.8	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	
	1.8 ≤ 不明	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		7 (13.7)	6 (11.8)	5 (9.8)	8 (15.4)	
平均尿流率 (ml/sec)	< 2	4 (7.8)	4 (7.8)	3 (5.9)	6 (11.5)	H検定 N.S. U検定 高:対照 P<0.1
	2 ≤ <4	14 (27.5)	20 (39.2)	20 (39.2)	18 (34.6)	
	4 ≤ <6	11 (21.6)	13 (25.5)	13 (25.5)	15 (28.8)	
	6 ≤ <8	10 (19.6)	6 (11.8)	6 (11.8)	3 (5.8)	
	8 ≤ <10	4 (7.8)	1 (2.0)	5 (9.8)	2 (3.8)	
	10 ≤ <12	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	
	12 ≤ <14	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	
	14 ≤ <16	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	16 ≤ 不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
平均尿流率指数	< 0.3	6 (11.8)	6 (11.8)	5 (9.8)	6 (11.5)	N.S.
	0.3 ≤ <0.6	21 (41.2)	23 (45.1)	20 (39.2)	24 (46.2)	
	0.6 ≤ <0.9	14 (27.5)	12 (23.5)	16 (31.4)	8 (15.4)	
	0.9 ≤ <1.2	3 (5.9)	3 (5.9)	7 (13.7)	7 (13.5)	
	1.2 ≤ <1.5	2 (3.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	
	1.5 ≤ <1.8	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	1.8 ≤ 不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		5 (9.8)	4 (7.8)	3 (5.9)	6 (11.5)	
排尿時間 (sec)	< 10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	N.S.
	10 ≤ <20	2 (3.9)	6 (11.8)	5 (9.8)	8 (15.4)	
	20 ≤ <30	10 (19.6)	7 (13.7)	7 (13.7)	7 (13.5)	
	30 ≤ <40	6 (11.8)	7 (13.7)	13 (25.5)	6 (11.5)	
	40 ≤ <50	9 (17.6)	8 (15.7)	11 (21.6)	10 (19.2)	
	50 ≤ <60	7 (13.7)	3 (5.9)	4 (7.8)	3 (5.8)	
	60 ≤ <70	4 (7.8)	3 (5.9)	2 (3.9)	4 (7.7)	
	70 ≤ <80	5 (9.8)	7 (13.7)	2 (3.9)	5 (9.6)	
	80 ≤ 不明	3 (5.9)	7 (13.7)	4 (7.8)	4 (7.7)	

%, 15.4%と用量低下とともに改善率が下がり, H検定およびU検定で有意差は認められなかったが, 軽度ながら用量依存性の臨床効果が窺われた。「やや改善」以上の改善率はそれぞれ 53.0%, 64.7%, 51.0%, 42.3%であった。

1-3 全般改善度

Fig. 3 下段に示すごとく主治医判定による全般改善度（自・他覚所見の総合的判定）では, 「改善」以上の改善率は高用量群33.3%, 中用量群27.5%, 低用量群29.4%, 対照群 11.5%であり, 「やや改善」以上の

改善率は高用量群62.7%, 中用量群76.5%, 低用量群 64.7%, 対照群51.9%であった。H検定で有意差は認められなかった。しかし, 薬剤投与の各群に比して対照群の改善率は低く, ことにU検定で中用量群と対照群の間に有意の差 ($p<0.05$) が認められている。

1-4 有用度判定

主治医による有用度判定を Fig. 4 に示した。「有用」以上の症例はそれぞれ高用量群31.4%, 中用量群 31.4%, 低用量群29.4%, 対照群13.4%であり, H検定では用量依存性の傾向が窺われた ($p<0.1$), U検定

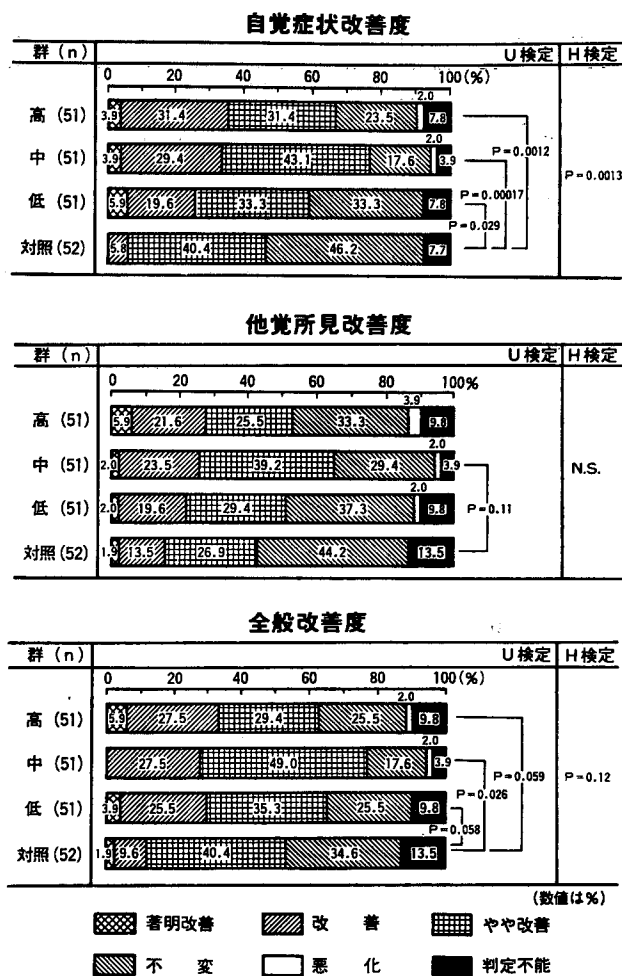


Fig. 3. 主治医判定による改善度

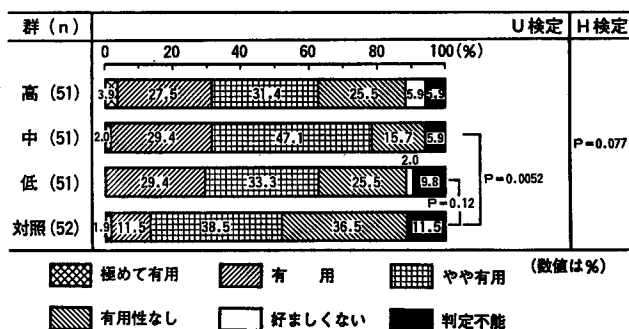


Fig. 4. 有用度判定

では中用量群は対照群より有意に ($p<0.01$) 優れている。

2. 薬効評価判定基準による改善度検討

2-1 自覚症状の改善度

2-1-a 排尿回数

全症例 (164例) と有症状例 (1日9回以上, 108例) についてまとめたのが Fig. 5 である。上段に改善点数分布, 下段に平均改善点数を示した。

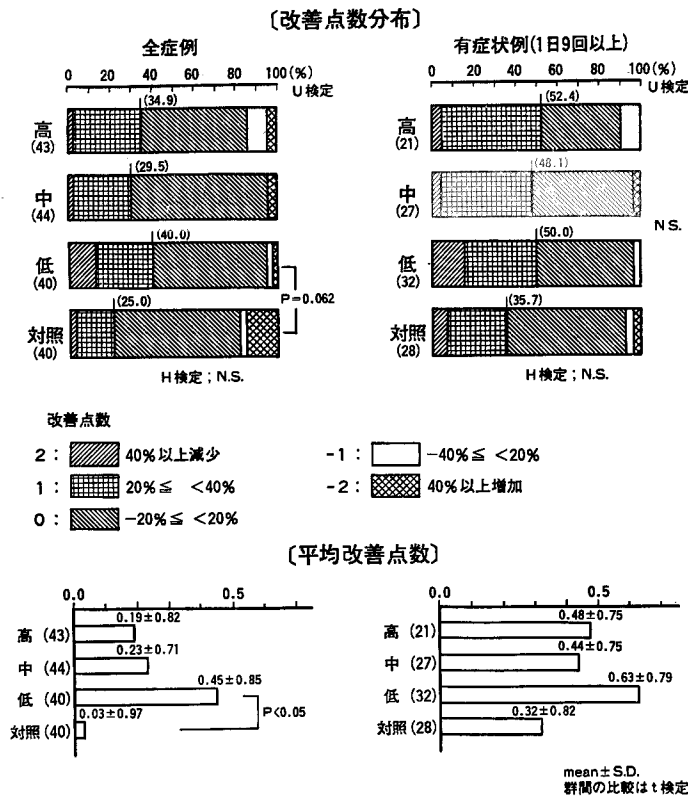


Fig. 5. 排尿回数改善度

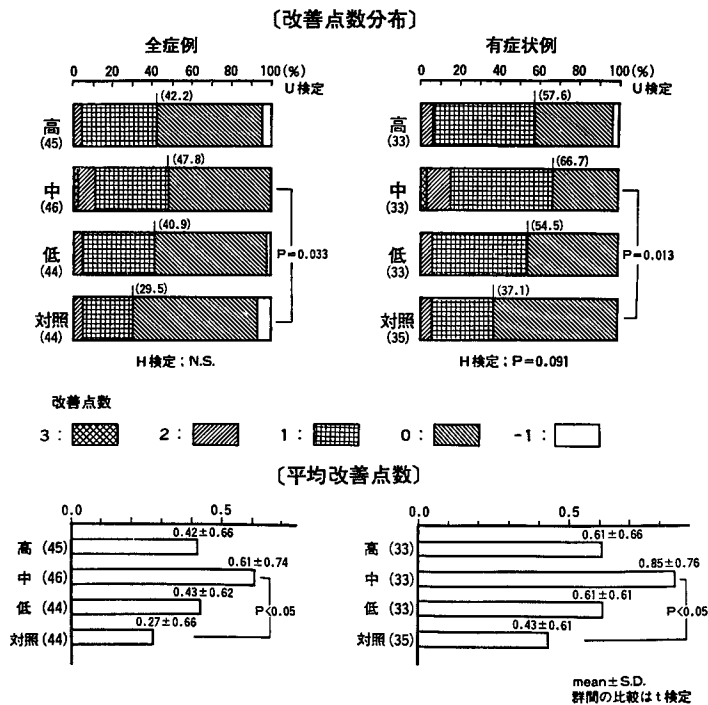


Fig. 6. 遷延性排尿改善度

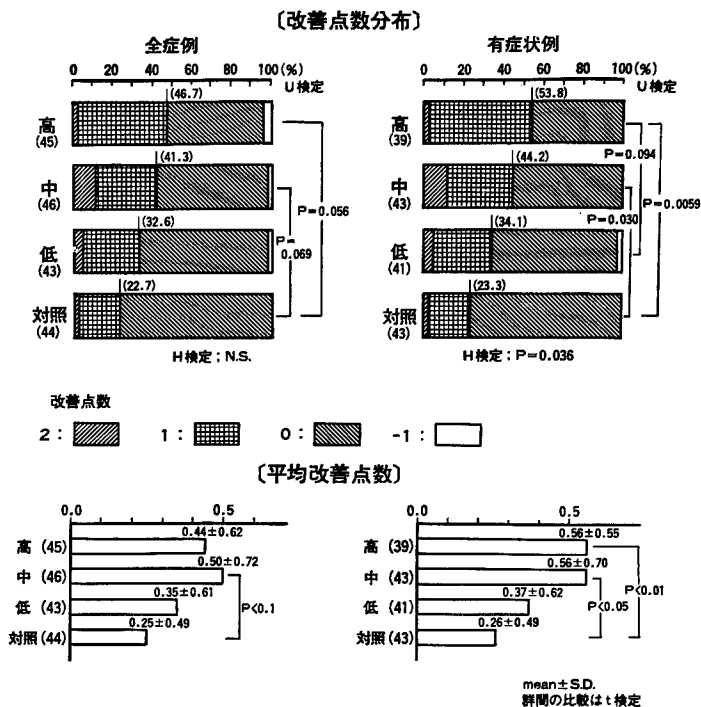


Fig. 7. 再延性排尿改善度

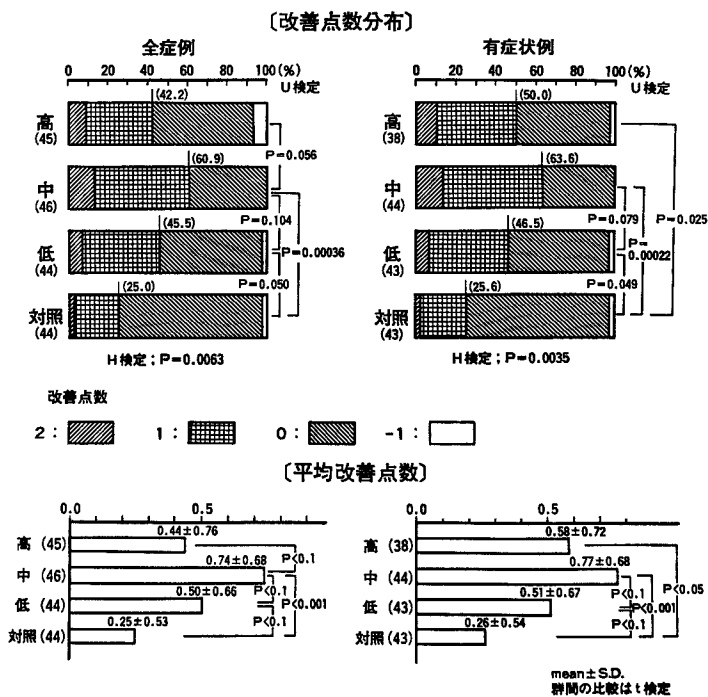


Fig. 8. 尿線の状態改善度

改善点数分布では4群間に明らかな差を認めないが、平均改善点数では全症例の検討で対照群(0.03)に対して低用量群(0.45)は有意の改善を認めた($P<0.05$)。

2-1-b 遷延性排尿

全症例(172例)と有症状例のみ(130例)についてまとめたのが Fig. 6 である。

薬剤の有効率は一応用量依存性が窺われたが、H検定で有意の差は認められなかった。有症状例での有効率は対照群37.1%に対して、薬剤投与群では54.5%~66.7%であった。2群間比較では改善点数分布でも平均改善点数でも中用量群(全症例:0.61, 有症状例:0.85)は対照群(全症例:0.27, 有症状例:0.43)より有意な改善($p<0.05$)が認められている。

2-1-c 再延性排尿

全症例(171例)と有症状例(163例)について、改善点数分布および平均改善点数を群間比較したものが Fig. 7 である。

全症例では群間に有意の差が認められなかったが、有症状例では、群間の改善点数分布に有意($p<0.05$)の差を認め、薬剤有効性に明らかな用量依存性を認めた。すなわち、高、中、低、対照群の有効率はそれぞれ53.8%, 44.2%, 34.1%, 23.3%であった。また2群間比較でも高用量群は $P<0.01$ 、中用量群は $p<0.05$ の有意の差で対照群に比して有効性が認められている。

2-1-d 尿線の状態

全症例(172例)と有症状例(161例)について、改善点数分布および平均改善点数を群間比較したものが Fig. 8 である。全症例および有症状例ともに、改善点数分布では4群間に有意差($p<0.01$)を認め、薬剤有効性に用量依存性を認めた。全症例では薬剤投与群の有効率は42.2%~60.9%であったのに対し、対照群では25.0%であった。また有症状例でも薬剤投与群では46.5%~63.6%であったのに対し、対照群では25.6%であった。同様に平均改善点数でも、全症例では薬剤投与群では0.44%~0.74%に対し、対照群では0.25と低く、また有症状例でも薬剤投与群では0.51~0.77であったのに対し、対照群では0.26と低値であった。

また2群間比較でも対照群に対し、有意に薬剤投与群で改善度の高いことが示されている。ことに有症状群で、それがより顕著であった。

2-1-e 腹圧排尿

全症例(174例)および有症状例(121例)について、それぞれ改善点数分布と平均改善点数を群間比較

したものが、Fig. 9である。

平均改善点数の2群間比較で、有症状例の中用量群(0.67)が対照群(0.39)より有意の傾向で改善を認めるのみで、他群間では有意な改善は認められていない。

2-1-f 自覚症状改善度(上記5項目での検討)

以上の5項目の自覚症状改善点数を合計し、薬効評価判定基準により効果判定を行なった成績を Fig. 10 にまとめた。

4群間の改善度分布に有意の傾向($p<0.1$)を認め用量依存性の薬剤有効性が示唆されている。ことに2群間比較で、中用量群および低用量群が対照群に対し、有意($p<0.05$)に改善度が高かった。「やや改善」以上の改善率は対照群の35%に対し、薬剤投与3群では50%~56.4%であった。

2-1-g 自覚症状改善度(3項目での検討)

上記5項目の自覚症状のうち、排尿回数と腹圧排尿では、有意の改善が認められていないので、その2症状を除いた遷延性排尿、再延性排尿および尿線の状態の3項目について、自覚症状の改善度判定を行なってみたのが Table 5 である。

3項目での自覚症状改善度は、5項目より薬剤有効性が明確に現れ、Table 5 に示したように、1点以上の改善を認めたものは薬剤投与3群では60%~75%であるのに対し、対照群では46.9%であった。H検定では有意差($p<0.05$)が認められ、また2群比較でも対照群に対し中用量群が有意($p<0.01$)に高い改善度を示している。

これらの所見から自覚症状改善度では、主治医判定とほぼ同程度の薬剤有効性が認められている。また用量依存性も示されているが、全体として中用量群のほうが高用量群よりもやや改善度が高いという成績であった。しかし、高および中用量2群間の比較では有意差は認められなかった。

2-2 他覚所見の改善度

他覚所見(排尿時間・最大尿流率・平均尿流率)の検査は必ずしも全症例で薬剤投与前後で完全に施行されていないので、検討症例数にある程度の偏りがあるのは止むを得ないところであった。

なお、総合判定は、全項目での所見のあったものについて行なった。

2-2-a 排尿時間

全症例(164例)および投与前の排尿時間が20秒以上であった症例(141例)については改善点数分布と平均改善点数を4群間で比較検討し、Fig. 11 にまとめた。

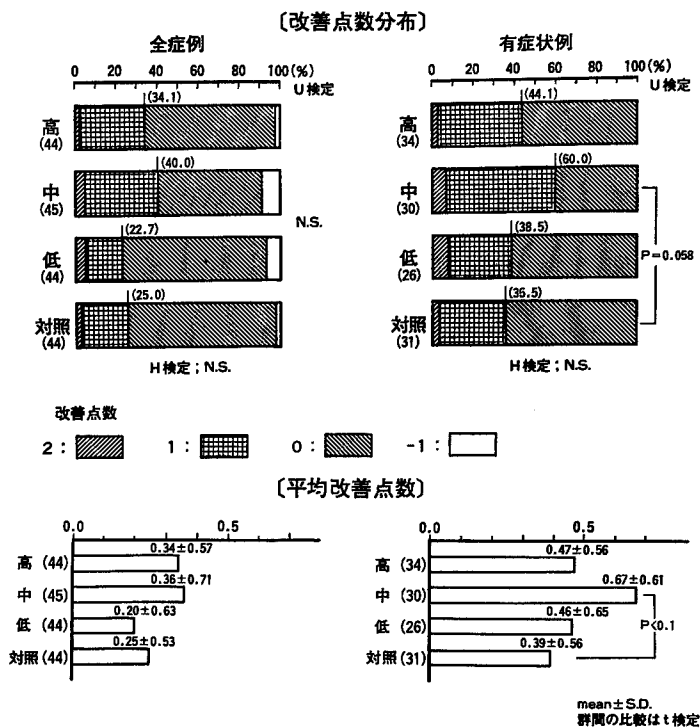


Fig. 9. 腹圧排尿改善度

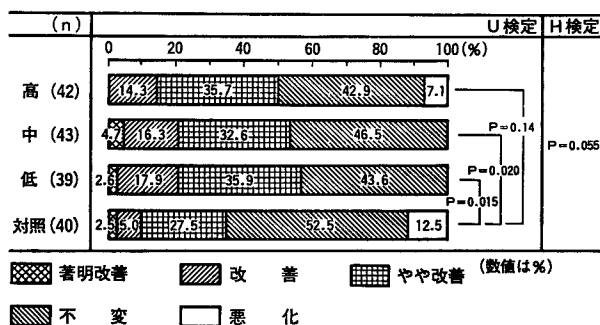


Fig. 10. 自覚症状改善度 (5項目での検討)

Table 5. 自覚症状改善度 (遷延性, 再延性, 尿線の状態の3項目での検討)

群 (n)	改善 不変 悪化										U検定	H検定
	6点	5点	4点	3点	2点	1点	0点	1点	2点			
高 (48)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.4)	7 (25.0)	7 (39.6)	12 (64.6)	12 (25.0)	4 (8.3)	1 (2.1)			
中 (48)	2 (4.2)	1 (6.2)	6 (18.7)	6 (31.2)	7 (45.8)	14 (75.0)	11 (22.9)	1 (2.1)	0 (0.0)	P=0.093		
低 (45)	1 (2.2)	1 (4.4)	1 (6.7)	7 (22.2)	5 (33.3)	12 (60.0)	16 (35.6)	2 (4.4)	0 (0.0)	P=0.0011		
対照 (49)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (4.1)	2 (8.2)	7 (22.4)	12 (46.9)	22 (44.9)	4 (8.2)	0 (0.0)	P=0.11		

不明例数 高: 3例, 中: 3例, 低: 6例, 対照: 3例 計 205例

()内は%
ただし1点までは
累積%

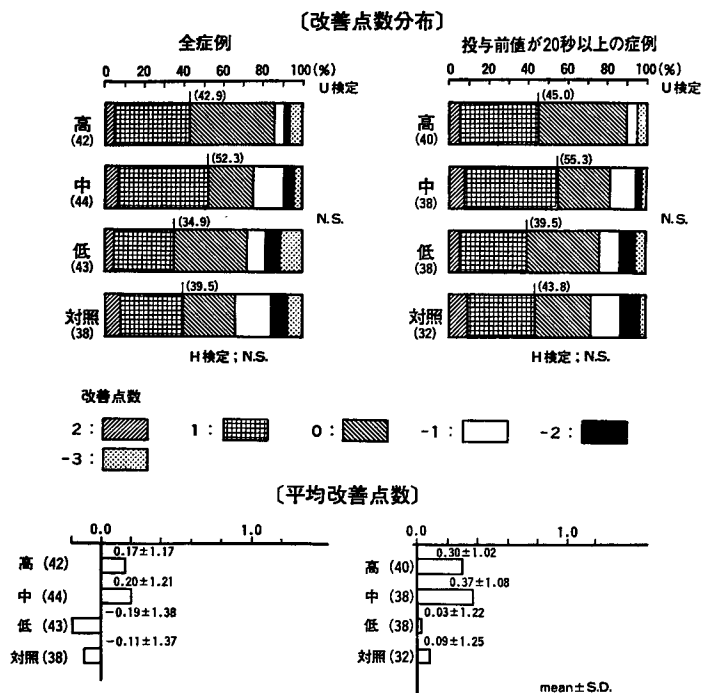


Fig. 11. 排尿時間改善度

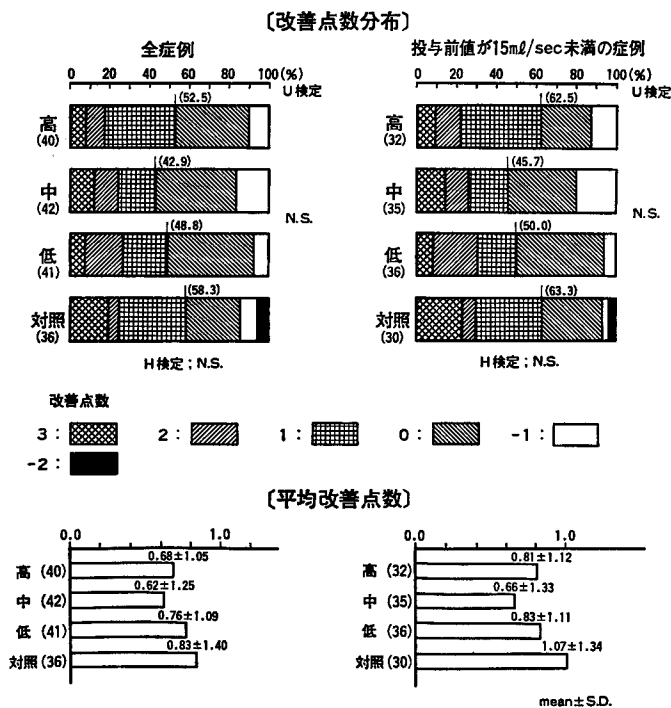


Fig. 12. 最大尿流率改善度

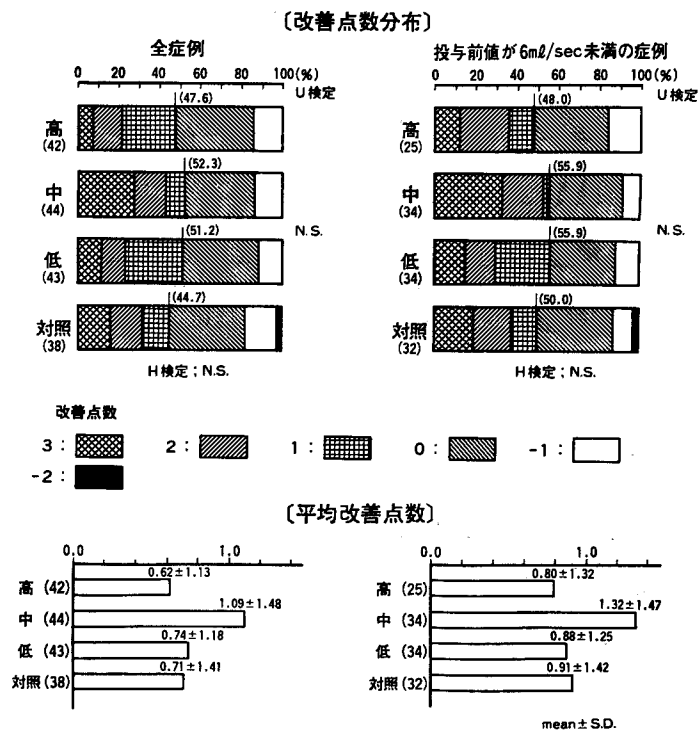


Fig. 13 平均尿流率改善度

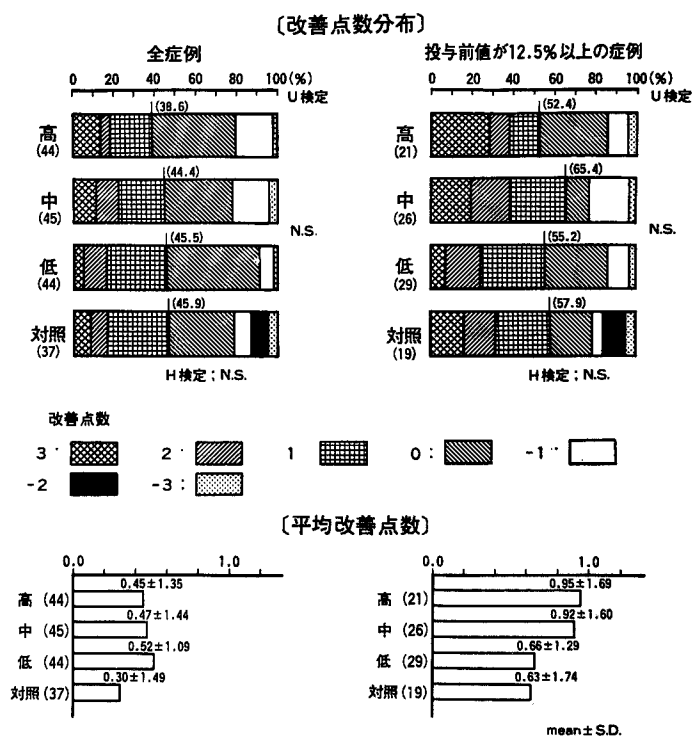


Fig. 14 残尿率改善度

改善点数分布では4群間で差は認められず、平均改善点数でも有意な差とはなっていないかった。

2-2-b 最大尿流率

全症例（152例）および最大尿流率 15 ml/sec 未満の症例（133例）について、改善点数分布と平均改善点数を4群間で比較検討したものを Fig. 12 に示す。

この検査項目に関してはすべての比較でまったく群間に差を認めなかった。

2-2-c 平均尿流率

全症例（164例）および平均尿流率 6 ml/sec 未満の症例（122例）につき同様の検討を行なったのが Fig. 13 であるが、この検査所見についても改善度に群間差をまったく認めなかった。

2-2-d 残尿率

全症例（173例）および残尿率12.5%以上の症例（95例）について同様の検討を行なったが、本所見においてもほとんど改善度に群間差がなかった（Fig. 14）。

ただ平均改善点で高用量群（有症状例：0.95）、中用量群（有症状例：0.92）に対して、低用量群（有症状例：0.66）および対照群（有症状例：0.63）では低値を呈していた。

2-2-e 他覚所見改善度（上記4項目での検討）

以上の4項目の他覚所見改善度を、薬効評価判定基

準に従って判定したまとめが Fig. 15 である。

4群間にほとんど差はなく、少なくともこの評価基準による限り、薬剤投与の他覚所見に対する有効性は明らかではなかった。

2-3 全般改善度

上述の薬効評価判定基準による自覚症状改善度および他覚所見改善度をさらに総合して、全般改善度を判定してまとめたのが Fig. 16 である。他覚所見改善度で有意差が出なかったのが当然のことながら、この判定でも有意な群間差は認められていない。

3. 他覚所見改善度の実測値比較による検討

他覚所見改善度を 著効・有効・やや有効・不変・悪化と grading して評価したところ、前述のごとく、ほとんど薬剤の有効性が認められなかった。

しかし、自覚症状ではかなり明確な薬効が認められていたし、また実際の使用経験に基づく臨床感覚からしてもある程度有効性があると推定されるので、判定基準の grading 法に問題があったのかもしれないと考えた。しかも主治医による他覚所見改善度も有意差は認められていないものの、用量依存性の有効性がある程度認められていたもので、実測値での検討を行なってみた。

すなわち症例の投与後の検査値が、同じ症例の対応

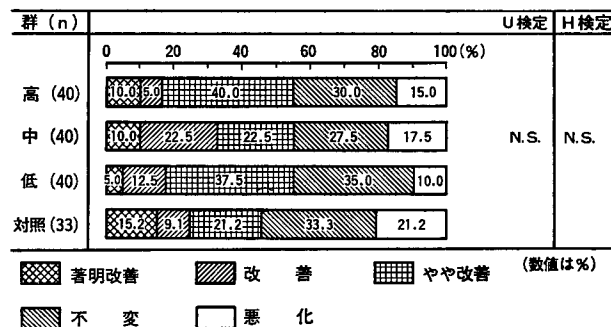


Fig. 15. 薬効評価基準による他覚所見改善度

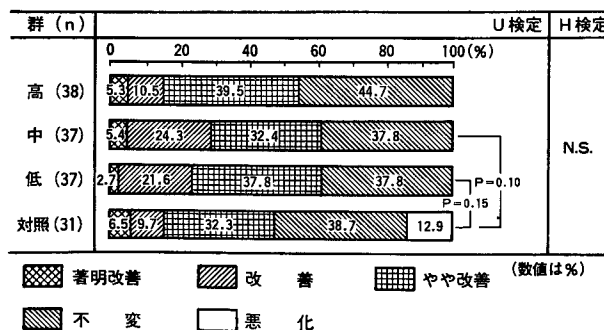


Fig. 16. 薬効評価判定基準による全般改善度

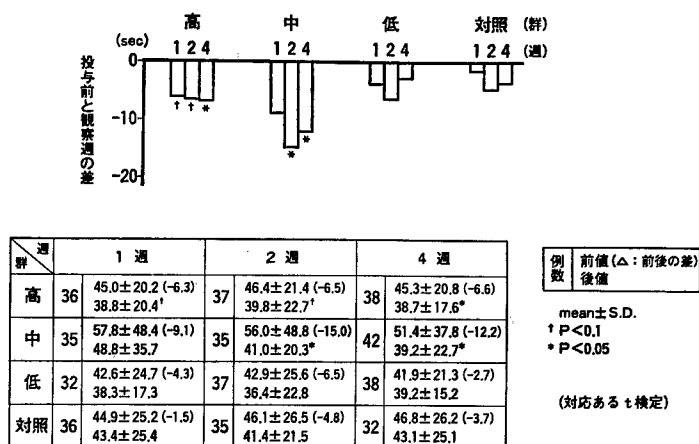


Fig. 17. 排尿時間の経時的変化

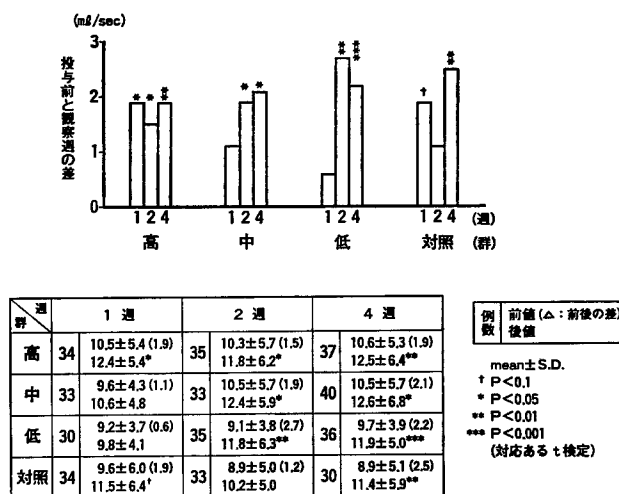


Fig. 18. 最大尿流率の経時的変化

する投与前値と比較して有意の変動を示しているか否か実測値での比較を行なった。しかもその変動を1週, 2週, および4週と経時的に追って, 治療期間と薬剤有効性との関係も検討してみた。

3-1 排尿時間の経時的変化

排尿時間の経時的変動を Fig. 17 に示した。

高用量群および中用量群において, 投与前値より有意あるいは有意の傾向程度の変動があることが示されている。

3-2 最大尿流率の経時的変化

Fig. 18 に示されるごとく, この検査所見は, 対照群でも有意に変動していることがわかる。これは, 患者の検査慣れもある程度影響しているように思われる。

しかし, この検査は検査時の尿量が 200 ml 以下で

は検査値が小さくなることが知られている。

そこで, 薬剤投与前も投与後もともに尿量が 200 ml 以上あった症例のみで比較してみたのが Fig. 19 である。Fig. 18 に比して検討症例数が少なくなっているが, Fig. 18 とほぼ同程度の所見でありはっきりした薬剤効果が認められていない。

前述した試験方法 (4-3) の項で述べたように, 尿流率は検査時の尿量の影響を著しく受けるので, 200 ml 以下の排尿量の場合, 測定値が低くなるのを修正するため, 吉田・岡田⁴⁾は, 下記のごとき尿量補正を行なった最大尿流率指数の算出を薦めている。

最大尿流率指数 = 最大尿流率実測値 /

(尿量 / 5.35 + 0.04 × 尿量)

算出式に従って指数を算出し, 経時的に比較した。

Fig. 20 にみられるごとく, 高用量群の変動がやや有

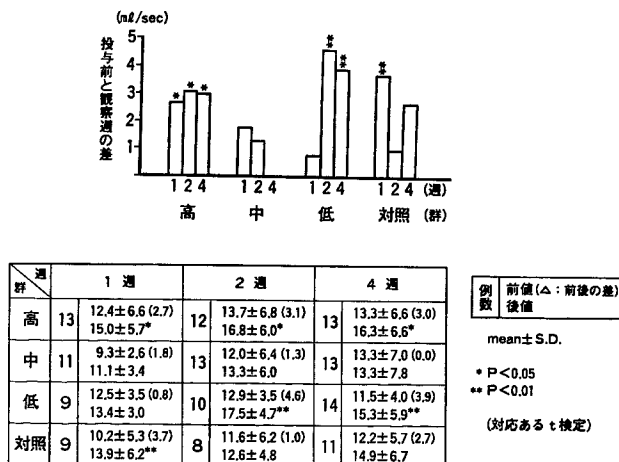


Fig. 19. 最大尿流率一投与前 (0 週) と投与後がともに尿量 200 ml 以上の症例

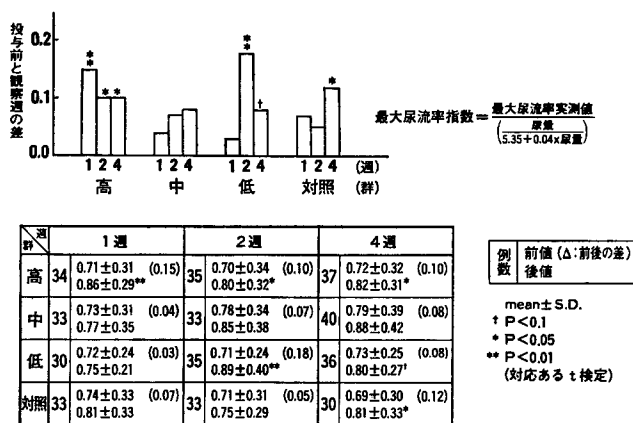


Fig. 20. 最大尿流率指数の経時的変化

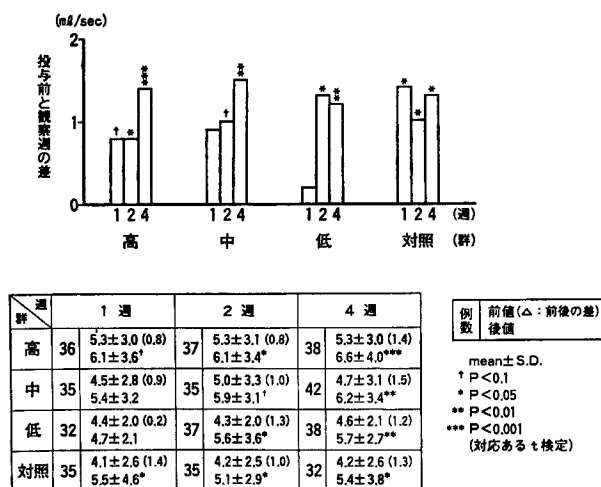
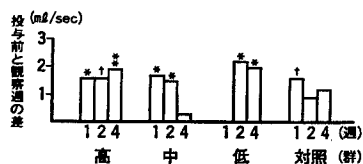


Fig. 21. 平均尿流率の経時的変化



群	週	1 週		2 週		4 週	
高	13	6.5±3.6 (1.6) 8.1±4.5*	12	7.1±3.9 (1.6) 8.6±3.7†	13	7.2±3.6 (1.9) 9.1±4.5**	
	12	4.3±1.8 (1.7) 6.0±2.6*	14	5.4±3.4 (1.5) 6.9±3.0*	14	6.5±4.1 (0.3) 6.7±3.4	
低	9	6.6±2.0 (0.0) 6.6±1.7	10	6.3±2.2 (2.2) 8.4±2.4*	14	5.9±2.3 (2.0) 7.9±2.5*	
	対照	5.5±3.2 (1.6) 7.2±4.7†	9	5.7±3.5 (0.9) 6.6±2.9	11	5.9±3.3 (1.2) 7.1±4.2	

例数	前値 (Δ: 前後の差) 後値
----	--------------------

mean±S.D.

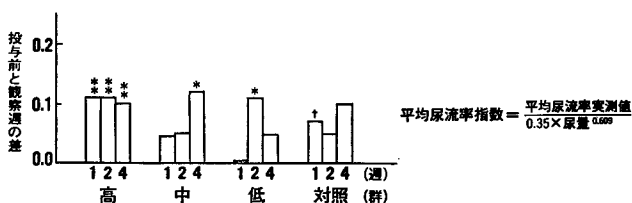
† P<0.1

* P<0.05

** P<0.01

(対応ある t 検定)

Fig. 22. 平均尿流率—投与前 (0 週) と投与後がともに尿量 200 ml 以上の症例



$$\text{平均尿流率指数} = \frac{\text{平均尿流率実測値}}{0.35 \times \text{尿量}^{0.666}}$$

週	1 週		2 週		4 週	
高	36	0.59±0.25 (0.11) 0.70±0.28**	37	0.58±0.28 (0.11) 0.70±0.32**	38	0.59±0.27 (0.10) 0.69±0.30**
中	35	0.59±0.37 (0.04) 0.63±0.34	35	0.61±0.37 (0.05) 0.66±0.28	42	0.59±0.34 (0.12) 0.71±0.32*
低	32	0.60±0.26 (0.003) 0.61±0.22	37	0.59±0.25 (0.11) 0.70±0.34*	38	0.59±0.24 (0.05) 0.64±0.25
対照	35	0.57±0.28 (0.07) 0.64±0.34†	35	0.57±0.28 (0.05) 0.62±0.27	32	0.56±0.28 (0.10) 0.65±0.38

例数	前値 (Δ: 前後の差) 後値
----	--------------------

mean±S.D.

† P<0.1

* P<0.05

** P<0.01

(対応ある t 検定)

Fig. 23. 平均尿流率指数の経時的変化

意であるかに思われるのははっきりした用量依存性は認められていない。

3-3 平均尿流率の経時的変化

Fig. 21 に示されるごとく、この他覚所見も薬剤の有無・用量と無関係に慣れが生じ、それだけで経時的改善が見られるようになる。

この場合も検査時尿量がかかなり成績に影響を与えるとされているので、検査時尿量が 200 ml 以上であった症例のみで、同様な分析を行なった。Fig. 22 に示したように対照群では有意の変動が認められないが、高、中、低用量群では有意の改善が見られており、興味深い所見と考えられた。

また、吉田・岡田らの尿量補正による平均尿流率指数を算出した⁴⁾。

$$\text{平均尿流率指数} = \frac{\text{平均尿流率実測値}}{(0.35 \times \text{尿量}^{0.666})}$$

平均尿流率指数の経時的変動は、Fig. 23 のごとく高用量群でかなり明確な有意な ($p<0.01$) 変動を示

していた。また中・低用量群も一部に有意な変動があり、対照群との差を認めた。

このように実測値を用い、しかも検査時尿量による変動を補正すると、平均尿流率に対して本剤は一応有意な効果があり、臨床応用の意義を示唆していると言えよう。

3-4 残尿率の経時的変化

Fig. 24 に示すように、残尿率の経時的変動は、高、中、低用量群で有意の減少を示しているのに対して対照群では有意の減少を認めなかった。

また、各項目の経時的変化について、投与量が多くなる第 2 週で、中用量群の排尿時間、最大尿流率および低用量群の最大尿流率、平均尿流率、残尿率における効果がより顕著にみられることは興味深い所見であった。

3-5 他覚所見改善度の実測値比較の意味

以上のように他覚所見の検査値比較を行なう場合、薬効評価判定基準の“grading”効果判定と実測値比

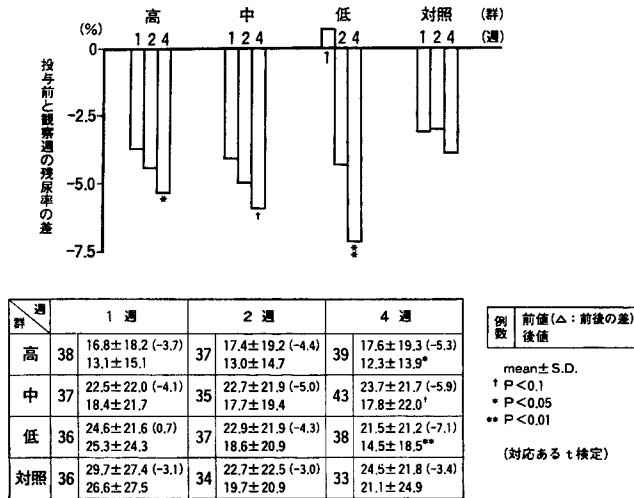


Fig. 24. 残尿率の経時的変化

較の間で、評価に違いが認められたことは、興味深いと考えられる。

実測値比較である程度の差が見られても、grading評価で有意な変動が認められなかったことは、前者の変動が一応有意なものであったとしても、それは大きな明確な差ではなかったと考えられる。

とはいえ、自覚症状の比較成績で有意となっていたのが、他覚所見にはまったく変化がないという結果になった薬効評価判定基準の作り方にも問題があったと推定される。実測値比較で、自覚症状での所見と対応するある程度の有意性変動があったことを確かめ得た

ことは、評価法の問題点として今後このような臨床研究を行なう上で示唆に富んだ知見といえよう。

4. 副作用

202例で見られた副作用はTable 6に示すごとく44件、32例で15.6%の出現率であった。このうち、主治医が安全度判定で「副作用あり」としたのは28例(13.7%)であった。

心血管系の副作用は21例(10.2%)にみられている。

これら副作用出現頻度を薬剤投与量別にまとめてみると高度および中等度副作用はほとんど高用量群にのみ出現している点が注目される。

このことは、今まで述べてきた自・他覚所見改善率でも高用量群は中用量群と大差なく、有効率が中用量以上では頭打ちの印象があることから、高用量群の副作用出現率をあわせて考慮すると、この塩酸 bunazosin を前立腺症の排尿困難に使用する際の投与量としては、中用量 3.0 mg/日が適当であることが適当であることが示されているといえよう。

Fig. 25 には主治医判定による安全度判定を示した。高用量群の安全度は他群に比べて劣るという結果であった。

なお、特に性機能に対する影響に焦点をあわせて検討してみた。すなわち射精障害とリビドーの変化について調査した。しかし不明例に加えてもともと性活動のない例が多く、推計学的検討はできなかった。射精障害については、もともと射精のないもの42例、不変13例、射精障害の出現したもの4例(各群1例ずつ)、逆に改善したもの1例であった。リビドーはもともと認められないもの44例、不変13例、減弱5例、増強2

Table 6. 副作用 (205例での検討)

立ちくらみ	8	副作用発現率 15.6% (32例/205例)
めまい	4	
一過性意識消失	1	心・血管系の 10.2% 副作用 (21例/205例)
血圧下降	1	
胸内苦悶	2	*その他
動悸	5	
鼻閉	4	口唇のしびれ
のぼせ・頭重感	2	発疹
頻脈	1	手足のしびれ
耳鳴	1	歩行障害の悪化
呼吸困難	1	下腹部不快感
消化器症状	3	頭皮掻痒感
射精障害	4	GOT, GPT軽度上昇
その他	7*	
計(件数)	44	

程度	例 (%)	群 別				中止例	
		高	中	低	対 照	主治医	患者
軽 度	26 (8.1)	10	4	7	5	1	4
中 等 度	3 (9.5)	3	0	0	0	1	2
高 度	3 (9.5)	2	0	1	0	2	0

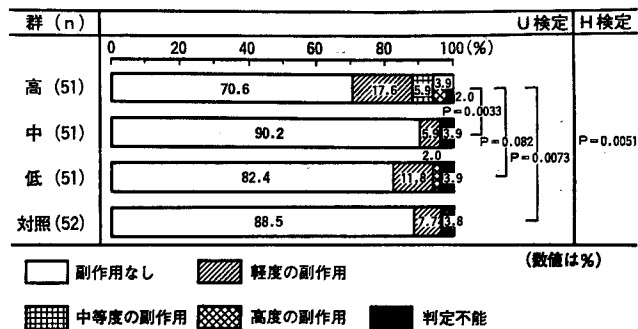


Fig. 25. 安全度判定

例であった。減弱したものは高用量群1例、中用量群2例、低用量群2例で、増強したものは高、低用量群にそれぞれ1例であった。

なお、本試験において血圧・脈拍数・臨床検査所見に対する著明な影響は見られなかった。

考 察

前立腺や前立腺部尿道に交感神経とその受容体が分布していることが知られている。1968年 Baumgarten⁸⁾ が組織蛍光法によって前立腺組織中の交感神経線維の存在を初めて証明したのが最初の報告であり、1973年 Raz¹⁾ は *in vitro* で薬理的に α 受容体を証明した。

前立腺肥大症においてもこの交感神経系の関与が検討されてきている。すなわち、Caine⁹⁾ は前立腺や後部尿道に存在する交感神経の over action が前立腺肥大症による急性尿閉の一因であるとの見解を述べ、古屋⁷⁾ は前立腺部尿道内圧の約40%は交感神経の作用による前立腺組織の tension のためであることを実証した。また北田⁸⁾ は α -交感神経刺激による前立腺組織の収縮反応は正常前立腺より肥大前立腺のほうが強かったと述べた。さらに横山⁹⁾ によって前立腺組織の中の α -交感神経受容体が初めて定量され、正常前立腺より肥大前立腺組織中のほうが α -交感神経受容体の濃度が有意に高いと報告された。このように前立腺には α -交感神経とその受容体が存在しており、 α -刺激剤は前立腺平滑筋を収縮させるばかりでなく、肥大前立腺では正常前立腺よりも強い収縮を引き起こすことが明らかにされてきた。これらの事実より α -交感神経遮断剤は前立腺組織と後部尿道平滑筋のトーンスを低下させ、前立腺症による排尿困難を改善させると考えられる。臨床的にも前立腺肥大症の治療薬として phenoxybenzamine や prazosin などの α -遮断剤が有効であると報告されている。

諸家の open trial による報告では、その有効率は

70%~80%とされているが、phenoxybenzamine は現在製造されていない。

そこで今回われわれは最近降圧剤として開発された塩酸 bunazosin (デタントール[®]) を用いて、前立腺症の排尿困難に対する治療効果を二重盲検法で検討した。

塩酸 bunazosin の薬理学的特徴と降圧剤としての有効性については別の報告^{3,16)} にゆずるが、本剤は postsynaptic な α 受容体 ($\alpha 1$ 受容体) だけを選択的に遮断するため神経末端からの noradrenalin 放出は正常に保たれるという特徴をもっている。

今回の検討では、主治医判定による自覚症状5項目改善度では用量依存性の有効性が認められたものの、薬効評価判定基準にもとづく自覚症状5項目の改善度では、H検定で有意の傾向を示すにとどまった。しかし、自覚症状の差が現われやすいと考えた3項目では4群間の差は明確であった。主治医判定による自覚症状の有効率は、高、中、低用量群で概ね60%~75%であり、他の α -遮断剤の有効率と大差はなかった。

一方、他覚所見の改善度は主治医判定でも薬効評価判定基準にもとづく判定でも4群間に有意差を認めなかった。このことは、用いた最大・平均尿流率が客観的指標として症状の変化を正確に反映しているかどうかの問題とともに、手術療法と比較した場合の本剤の限界をも示唆していると考えられた。

ちなみに前立腺肥大症に対する従来の治療薬の報告では、他覚所見の総合的效果判定はほとんど行なわれていなかった¹⁸⁻²⁰⁾。項目別評価でも尿流率を観察したものはあまり見られなかった。

今回のわれわれの検討は多施設二重盲検試験のため、細かな検査法には施設による差異もあり、さらに検査慣れやプラセボ効果も重なって、自覚症状はともかく他覚所見では明らかな用量・作用関係が得られなかったものと推測された。前立腺肥大症の薬物療法に対する評価には50%~60%のプラセボ効果を見込まなけ

ればならないともいわれ²¹⁾、これも有効率に有意差が現われにくかった理由の一つと考えている。

Bunazosin の前立腺症に対する open trial の報告では、瀧田ら²²⁾は1施設の成績ではあるが、自覚症状の中等度以上の改善率65%、軽度改善以上83%、また他覚所見でも各々65%、82%に改善をきたと述べている(3~12 mg/日, 17例)。また札幌医大グループの open trial でも本剤の有効率は自覚症状56%、他覚所見37% (3 mg/H, 13例)であった²³⁾。

以上述べた結果から、われわれは本剤が前立腺症の排尿困難に対して有効であることが明らかにされたと考えている。しかし、成績の項でも述べたようにいくつかの点で高用量群の有効率が中用量率のそれ以上に高くない、いわゆるベル型の用量・作用関係が得られた²⁴⁾。この理由は明らかではないが、西澤ら²⁴⁾が指摘するように α -遮断剤投与によっての犬膀胱用量が著明に増加し、コンプライアンスが上昇するという報告から、高用量では本剤が膀胱収縮力を減弱させている可能性も否定できない。 α -遮断剤の膀胱機能に及ぼす影響については今後さらに明らかにされるべき課題と考えられる。

副作用の発現頻度は射精障害をも含めて15.6%であった。Phenoxybenzamine の5~10 mg/日投与では26.6%~30%^{11,17)}、prazosin 1.5~9 mg/日の漸増投与では33%¹²⁾などの副作用発現頻度が報告されているが、今回の検討ではそれらを大きく下回るものであった。高用量群および中用量群だけをみても副作用の発現頻度は18.6% (12例/108例)であった。安全度判定から判断して、前立腺症による排尿困難の治療薬として本剤の至適投与量は3.0 mg/日が適当であると考えられた。ただ症例によっては6~12 mg/日の投与でもこれに十分耐えられ、かつ自・他覚所見の改善もより高く認められたとの報告もある²²⁾。したがって、3~4.5 mg/日の投与量にとどめずさらに増量すれば他覚所見の改善もより明らかとなった可能性もあるが、この点については今後の検討を待ちたい。

結 語

前立腺肥大症174例、膀胱頸部硬化症31例、計205例の前立腺症患者に対して α -交感神経遮断剤である塩酸 bunazosin を投与して、その有効性と至適投与量を検討した。対象症例を4群に分け、多施設二重盲検試験によって群間比較を行なった。塩酸 bunazosin の投与量は、高用量群では初めの1週間を3 mg/日、その後3週間を4.5 mg/日とした。以下同様に中用量群は1.5 mg/日から3 mg/日、低用量群は0.15

mg/日から1.5 mg/日、対照群は0.15 mg/日のままとした。自覚症状(排尿回数、遅延性排尿、再延性排尿、尿線の状態、腹圧排尿)と他覚所見(残尿率、最大尿流率、平均尿流率、排尿時間など)を観察し、主治医判定、薬効評価判定基準による判定および実測値の検討を行なった。得られた結果をまとめると、以下のごとくであった。

(1) 主治医判定による自覚症状の改善度はH検定で4群間に用量依存性の有意差($p<0.01$)を認めた。「やや改善」以上の有効率は、高用量群66.7%、中用量群76.4%、低用量群58.8%、対照群46.2%であった。他覚所見改善度では、群間に有意差を認めなかったが、全般改善度ではU検定で対照群(51.9%)と中用量群(76.5%)間に有意差($p<0.05$)を認め、高用量群および低用量群と対照群間に差の傾向を認めた。有用度判定でも4群間に用量依存性の差の傾向($p<0.1$)が認められ、対照群に対して中用量群は明らかに有用($p<0.01$, U検定)であった。

(2) 薬効評価判定基準による自覚症状別の改善率では、尿線の状態で4群間に用量依存性の有意差($p<0.01$)が認められた。遅延性排尿改善度ではH検定で有意差はなかったが、U検定で対照群(29.5%)と中用量群(47.8%)間に有意差($p<0.05$)が認められた。再延性排尿改善度では有症状例において用量依存性の有意性($p<0.05$)が認められた。自覚症状(5項目)全体ではH検定で差の傾向を認め、U検定では対照群(やや改善以上35%)に中用量群(やや改善以上53.6%)・低用量群(やや改善以上56.4%)間に有意差($p<0.05$)を認めた。薬効評価判定基準による他覚所見改善度と全般改善度には4群間に有意差を認めなかった。

(3) 他覚所見の実測値の検討では、排尿時間において高用量群および中用量群に有意の改善が見られ、残尿率においても高用量群および低用量群に有意の改善が認められた。最大および平均尿流率では4群とも改善を認め、群間の差は明らかではなかった。しかし平均尿流率指数でみると対照群では有意の改善を見なかったのに対して、高・中・低用量群では有意の改善を認めた。このように薬効評価基準によらず実数値比較では他覚所見においても本剤の有効性が認められた。

(4) 副作用は22例中38例(15.6%)にみられたが、その81%は軽微なものであった。主な副作用は立ちくらみ、めまい、動悸、鼻閉であった。高用量群は38例中12例(47%)を占めていた。

(5) 以上の成績より、塩酸 bunazosin には、前立腺症による排尿障害に対して自覚症状を中心とした臨床

的有効性が認められた。立ちくらみなどの副作用に注意しつつ少量から投与を開始して 3 mg/日まで漸増投与することが望ましいと考えられた。

文 献

- 1) Raz S, Zeigler M and Caine M: Pharmacological receptors in the prostate. *Br J Urol* 45: 663~667, 1973
- 2) Caine M: Present role of alpha-adrenergic blockers in treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 136: 1~4, 1984
- 3) 金子好宏・安田寿一・福地総逸・池田隆夫・倉本 策・学田忠篤・荒川規矩男: 本態性高血圧症に対する E-643 の臨床評価—Hydralazine を対照薬とした多施設二重盲検比較試験 (単独治療およびサイアザイド系利尿降圧薬との併用治療)—医学のあゆみ 124: 216~245, 1983
- 4) 吉田 修・岡田謙一郎: 前立腺肥大症, 「前立腺」 pp. 53~54, 日本シェーリング, 1982
- 5) Baumgarten HG, Falck B, Holstein AF, Owman Ch and Owman T: Adrenergic innervation of the human testis, epididymis, ductus deferens and prostate: A fluorescence microscopic and fluorimetric study. *Z. Jelforsch. Mikrosk Anat* 90: 81~95, 1968
- 6) Caine M and Perlberg S: Dynamics of acute retention in prostatic patient and role of adrenergic receptors. *Urology* 9: 399~403, 1977
- 7) Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T, Izumi T and Abiko Y: Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 128: 836~839, 1982
- 8) 北田真一郎: 前立腺肥大結節平滑筋の薬理学的特性とその臨床的意義. 日泌尿会誌 74: 2054~2069, 1983
- 9) 横山英二・熊本悦明・古屋聖児・ヒト前立腺組織中の交感神経受容体に関する研究. 日泌尿会誌 76: 325~337, 1985
- 10) Caine M, Perlberg S and Meretyk S: A placebo-controlled double blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 50: 551~554, 1978
- 11) 近藤厚生・成田晴紀・小谷俊一・小林峰生・瀧田 徹: 下部尿路の尿流動態研究 VI. Alpha adrenergic blocker の前立腺肥大症および膀胱頸部硬化症に対する応用. 日泌尿会誌 69: 1232~1240, 1978
- 12) 瀧田 徹・小谷俊一・近藤厚生・三矢英輔: 下部尿路の尿流動態研究 VII. 前立腺閉塞症に対する塩酸プラゾシンの治療効果および不安定膀胱 (unstable bladder) の病因に関する一考察, 日泌尿会誌 74: 1~14, 1983
- 13) Shapiro A, Mazouz B and Caine M: The alpha-adrenergic blocking effect of prazosin on the human prostate. *Urol Res* 9: 17~20, 1981
- 14) 松尾重樹・西澤 理・西本 正・守屋 至・能登 宏光・坂本文和・山元明治・宮崎 裕・森田 隆: 塩酸プラゾシンの膀胱頸部硬化症に対する応用. 西日泌尿 45: 757~761, 1983
- 15) Shouji T: Comparison of pre- and post-synaptic adrenoceptor blocking effects of E-643 in the isolated vas deferens of the rat. *Jpn J Pharmacol* 31: 361~368, 1981
- 16) 勝見哲郎・中島慎一・川口光平・北川清隆・金田 泰雄・黒田恭一: 前立腺症に対する phenoxybenzamine の使用経験. 泌尿紀要 24: 609~616, 1978
- 17) Caine M, Perlberg S and Shapiro A: Phenoxybenzamine for benign prostatic obstruction. Review of 200 cases. *Urology* 17: 542~546, 1981
- 18) 佐々木進・前川正信・岸本武利・辻田正昭・ほか: 前立腺肥大症に対する Eviprostat の効果—二重盲検法による比較—. 西日泌尿 37: 647~660, 1975
- 19) 志田圭三・近藤 厚・高井修道・辻 一郎・佐藤 昭太郎・島崎 淳・栗谷豊量・米虫節夫: 前立腺肥大症に対する Chlormadinone Acetate (CMA) の臨床効果—二重盲検法による Paraprost との比較—. 臨床薬理 8: 285~299, 1977
- 20) 吉田 修・岡田謙一郎・久世益二・ほか: SH582 (Gestonorone Caproate) の前立腺肥大症に対する臨床効果—二重盲検法による Paraprost との効果比較検討—. *Clin Eval* 8: 481~516, 1980
- 21) Abrams PH: A double blind trial of the effect of candicidin on the patients with benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 49: 67~71, 1977
- 22) 瀧田 徹・辻 克和・小谷俊一・近藤厚生・三矢 英輔: 新しい交感神経 α -受容体遮断剤 (塩酸ブナゾシン) による前立腺閉塞症および神経因性膀胱の治療成績. 泌尿紀要 33: 1375~1384, 1987
- 23) 熊本悦明・塚本泰司・高木良雄・古屋聖児・横山 英二・高塚慶次・田宮高宏・宮本慎一・青山龍生・本間昭雄: 前立腺症に対する oxendolone との遮断剤 bundzosin hydrochloride の有効性の検討—単独使用, 併用使用の 3 群比較による検討. 泌尿紀要 33巻11号掲載
- 24) Nishizawa O, Fukuda T, Matsuzaki A, Moriya I, Satoh S and Tsuchida S: Adrenergic influences on the voiding cycle in the decerebrated dog. *Neurourol and Urodynamics* 5: 505~513, 1986

(1987年 4月13日迅速掲載受付)